



Sohag University

Faculty of Medicine

Forensic Medicine & Clinical Toxicology Department

**Predictive role of Cardiac Troponin I, creatine kinase-MB and Electrocardiogram in Early Assessment of Acute Cardiotoxicity in Patients poisoned by cardiotoxic drugs and toxins**

**Thesis**

Submitted for partial fulfillment of Doctorate Degree  
In Clinical Toxicology

**By**

**Meray Medhat Shokry**

Assistant lecturer in Forensic Medicine & Clinical Toxicology  
Department Faculty of Medicine- Sohag University

**Supervisors**

**Prof. Dr. Maha Abd El-Hamed Hilal**

Prof. of Forensic Medicine & Clinical Toxicology  
Faculty of Medicine - Sohag University.

**Dr. Ahmed Mohamed Said**

Lecturer of Forensic Medicine & Clinical Toxicology  
Faculty of Medicine - Sohag University.

2018

## **Introduction:**

According to annual report of the American association of poison control centers cardiovascular failure remains a leading cause of death in severe acute drug intoxication as among approximately 2.8 million poisonings in the USA in 2010, cardiovascular drugs were involved in 3.5 % and accounted for 9.4 % of the 2,813 fatalities (*Johnson et al, 2013*).

Recently, cardiac biomarkers have become important adjuncts to have optimal acute cardiac care (*Thygesen et al, 2010*). They are measurable indicators of the health or disease condition of the heart, which may be a protein, an enzyme, or a hormone in which concentrations change. A change in electrical activity, a structural change of the organ, an alteration in a physiologic measure of a functional process, such as blood pressure, indicates pathology (*Zoltani, 2014*).

Prolongation of the interval between the Q wave and the T wave (QT interval) widely used as clinically proven electrocardiogram (ECG) non invasive biomarker for drug safety and a significant predictor of serious arrhythmias and cardiac mortality in human beings (*Corrias et al, 2010*)(*Yamaguchi et al, 2003*)(*Hassanian-Moghaddam et al, 2014*).

The creatine phosphokinase MB isoenzyme (CK-MB) has long been used as biomarker for myocardial injury and

reasonably specific as they can be elevated after skeletal muscle injury or vigorous exercise, while cardiac troponins are considered the most specific and highly sensitive markers of myocardial injury, demonstrating superiority in diagnosis as in acute myocardial infarction as showed in many studies (*batta, 2017*) (*Wallace, 2004*).

Both cardiac troponin I (cTnI) and cardiac troponin T (cTnT) are specific, sensitive, and robust biomarkers of myocardial damage that are released into the serum soon following tissue pathogenesis in proportion to the degree of myocardial cell injury (*Wallace, 2004*), cardiac troponin I has not been reported to be expressed outside of cardiac tissue. However, foetal isoforms of cTnT exist in diseased and regenerating skeletal muscle and were detected with the first generation cTnT assay also many cTnI assays are on the market in contrast cTnT assay (*Thygesen et al, 2010*).

There are many studies for using these biomarkers in acute coronary syndrome and in many diseases could have myocardial injury also on determining chemotherapeutic drugs cardiotoxicity (*Cardinale et al, 2000*)( *Broeyer et al, 2008*) (*Horacek et al, 2008*). But there is limited number of studies on using measurement of serum troponin I level and CK-MB to determine cardiac effects resulted from acute poisonings.

## **The Aim Of Work:**

This prospective study aims to

- To evaluate the role of (ECG and serum troponin I and CK\_MB) for early detection of cardiotoxicity in acutely poisoned patients admitted Sohag hospitals.
- To know the efficacy of serum troponin I and CK-MB as indicators in assessing the severity of various forms of cardiac injury due acute toxicity.
- To make comparison between increase in serum troponin I and CK-MB caused by acute toxicity with cardiac drugs in compare with non cardiac drugs or toxins have cardiotoxic effect.

## **Subjects & Methods:**

### **Type of study:**

It is a prospective study will be carried out on acutely poisoned patients by drugs and toxins with cardiotoxic effect.

### **Subjects:**

In prospective study to evaluate the efficacy of QT dispersion in determining the outcome of the patients poisoned by cardiotoxic medications and toxins *by Hassanian-Moghaddam et al. (2014)* he calculate his sample size by using equation  $[n = (Z_{1-\alpha} + Z_{\beta})^2(S_1 + S_2)^2/(\mu_1 - \mu_2)^2]$  as n=sample size,  $\mu_1 - \mu_2 =$  the difference investigator wishes to detect

between the two mean of outcome,  $Z_{1-\alpha}$  = desired statistical significance when alpha is 0.05,  $Z_{\beta}$  =desired power when beta=0.2 and  $S_1 + S_2$  standard deviation of both outcomes.

By using this equation we need at least of 59 patients to have significant results.

***Inclusion criteria:***

All patients referred to sohag university hospital due to acute toxicity with any cardiac drugs like beta blockers, calcium channel blockers, digoxin and antiarrhythmic drugs or non cardiac drugs or toxins known to have cardiotoxic effect like tricyclic antidepressants, antipsychotics, antiepileptics, drugs of abuse, colchicine, theophylline, carbon monoxide scorpion, organophosphorus , carbamate, aluminium and zinc phosphide poisoning and patient who admit to intermediate or intensive care unit (ICU) will be enrolled into the study.

The type of medication or toxin will be determined according to the history given by the patient him/herself if he/she is conscious on admission. If the patient is unconscious, the history will be from the relatives.

All patients or relatives signed informed consent before participation.

***Exclusion criteria:***

The patients with underlying cardiologic diseases will be excluded. Also, those who ingest different types of medications, some of which not cardiotoxic, will be excluded.

**Tools of the study:**

1-On admission, a questionnaire containing the demographic characteristics of each patient (including gender, age, the type and amount of the medication or toxin consumed, and the time elapsed between the toxin consumption and admission) will be filled.

2-All patients who will be directly admitted to the ICU from emergency department (ED) the first vital signs and laboratory tests as well as the ECG parameters withdrawn from the first ECG taken on ICU or ED admission will be also recorded.

3- *Mood et al. (2014)* found that scoring systems had an acceptable to excellent outcome prediction in patients with drug poisonings-induced coma and glasgow coma scale may have superiority over the modified Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE II) score in being easy to perform and not requiring laboratory so we will record glasgow coma scale for every patient.

3-Venous blood samples 5 ml will be collected from patients on admission to cardiac care unit CCU or ICU. The blood samples will be collected in vials. Blood allowed to clot then serum will be separated by centrifugation. The serum will be used for analysis of CK-MB and troponin I.

### **Statistical analysis:**

The collected data will be coded and verified prior to computerized data entry. The collected data will be statistically

analyzed using Statistical Package for the Social Science (SPSS) version 16 program and expressed in tables and charts.

Conclusions and recommendations will be suggested based on the results.

**Ethical conditions:-**

All patients or relatives will be signed informed consent before participation and will be allowed to refuse or accept this participation.

**Time schedules:**

1-Preparatory stage: (1 monthes) for clinical sheet and kits for these biomarkers

3-Data collection: (18months)

Data will be collected and entered from the clinical sheet, ECG parameters and serum samples results.

4-Statistical data analysis: (2 months).

## **References**

- 1. Johnson N. J., Gaieski D. F., Allen S. R., Perrone J, et al. (2013):** A review of emergency cardiopulmonary bypass for severe poisoning by cardiotoxic drugs. *Journal of Medical Toxicology*, 9(1), 54-60.
- 2. Thygesen K., Mair J., Katus H., et al. (2010):** "Recommendations for the use of cardiac troponin measurement in acute cardiac care." *European heart journal* 31.18: 2197-2204.
- 3. Zoltani C. K. (2014):** Cardiovascular toxicity biomarkers. In *Biomarkers in Toxicology* (pp. 199-215).
- 4. Corrias A., Jie X., Romero L., et al. (2010).** Arrhythmic risk biomarkers for the assessment of drug cardiotoxicity: from experiments to computer simulations. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*, 368(1921), 3001-3025.
- 5. Yamaguchi M., Shimizu M., Hidekazu I. N. O., et al. (2003):** T wave peak-to-end interval and QT dispersion in acquired long QT syndrome: a new index for arrhythmogenicity. *Clinical Science*, 105(6), 671-676.
- 6. Hassanian-Moghaddam H., Amiri H., Zamani N., et al. (2014):** QT dispersion and prognostication of the outcome in acute cardiotoxicities: A comparison with SAPS II and APACHE II scoring systems. *Cardiovascular toxicology*, 14(2), 129-133.
- 7. Batta A. (2017):** Cardiac Troponin I and CK-MB in Diagnosis of Acute Coronary Syndrome in Patients without ST Elevation.



- 8. Wallace K. B., Hausner E., Herman E., et al. (2004):** Serum troponins as biomarkers of drug-induced cardiac toxicity. *Toxicologic pathology*, 32(1), 106-121
- 9. Cardinale D., Sandri M. T., Martinoni A., et al. (2000):** Left ventricular dysfunction predicted by early troponin I release after high-dose chemotherapy. *Journal of the American College of Cardiology*, 36(2), 517-522.
- 10. Broeyer F. J. F., Osanto S., Van Eck H. R., et al. (2008):** Evaluation of biomarkers for cardiotoxicity of anthracyclin-based chemotherapy. *Journal of cancer research and clinical oncology*, 134(9), 961-968
- 11. Horacek J. M., Pudil R., Jebavy L., et al. (2007):** Assessment of anthracycline-induced cardiotoxicity with -biochemical markers. *Exp Oncol*, 29(4), 309-13.
- 12. Mood N. E., Sabzghabae A. M., & Khalili-Dehkordi Z. (2011):** Applicability of different scoring systems in outcome prediction of patients with mixed drug poisoning-induced coma. *Indian journal of anaesthesia*, 55(6), 599.



جامعة سوهاج

كلية الطب

قسم الطب الشرعي والسموم الاكلينيكية

الدور التنبؤي للتروبونين القلبي والكرياتينين كيناز ورسم القلب الالكتروني في  
التقييم المبكر لحالات التسمم القلبي الحاد للمرضي المتسممين بسموم وادوية قلبية

رسالة

كجزء للحصول علي درجة الدكتوراة في السموم الإكلينيكية

مقدمة من

**الطبيبة: ميراي مدحت شكري**

مدرس مساعد بقسم الطب الشرعي و السموم الإكلينيكية

كلية الطب - جامعة سوهاج

تحت إشراف

**أ.د/ مها عبد الحميد هلال**

أستاذ الطب الشرعي و السموم الإكلينيكية

كلية الطب-جامعة عين شمس

**د/احمد محمد سعيد**

مدرس الطب الشرعي والسموم الإكلينيكية

كلية الطب -جامعة سوهاج

2018

مازال فشل الدورة القلبية السبب الرئيسي للوفاة في حالات التسمم الحاد بحسب التقرير السنوي للولايات المتحدة الامريكية لعام 2010 حيث اشار ان هناك 2,8مليون حالة تسمم منهم 2813 حالة وفاة يمثل فشل عضلة القلب 9,4% من جملة الوفيات.

حديثا اصبحت المؤشرات الحيوية للقلب لها اهمية عظمي حيث يتم خلالها تقييم شدة الحالة المرضية والتي قد تكون بروتين او انزيم او هرمون يمكن قياسه بدقة كذلك التغيير في النشاط الالكتروني او تكوين عضلة القلب يؤثر في وظيفته ويظهر ذلك في قياس ضغط الدم علي سبيل المثال .

يعتبر رسم القلب الالكتروني من احد اهم قياسات الاكلينكية للتحقق من ان الدواء امن ومؤشر تنبؤي هام لحدوث عدم انتظام ضربات القلب وحالات الوفاة.

يعتبر كريانتين كيناز من المؤشرات الحيوية التي تستخدم كمؤشر مقبول نسبيا عن حدوث اعتلال لعضلة القلب حيث قد يزداد ايضا بعد التدريب العضلي الشاق او الاصابات العضلية بينما التروبين القلبي يعتبر من المؤشرات الحيوية الاكثر تحديدا وحساسة للغاية لاصابة القلب لذلك فهو له الافضلية كما اوضحت معظم الدراسات. كما يعتبر التروبين القلبي بنوعيه من المؤشرات الحيوية الحساسة والتي تتميز بسرعة ازديادها مباشرة بعد اعتلال عضلة القلب بما يتناسب مع درجة اصابة عضلة القلب. وهناك العديد من الدراسات لاستخدام هذه المؤشرات الحيوية في متلازمة الشريان التاجي الحادة، وفي العديد من الأمراض التي يمكن أن تسبب تلف لعضلة القلب.ولكن قد وجدنا نقص في الابحاث عن استخدام هذه المؤشرات الحيوية لتحديد الآثار القلبية الناجمة عن التسمم الحاد.

## الهدف من الدراسة:

هذه الدراسة المستقبلية تهدف الى

- لتحديد دور رسم القلب الالكتروني والتروبونين المصلي (cTnI) والكرياتنين كيناز (CK-MB) في الكشف المبكر عن حدوث اعتلال بعضلة القلب في المرضى الذين يعانون من تسمم حاد بمستشفيات سوهاج.
- معرفة مدي فعالية المؤشرات الحيوية مثل التروبونين المصلي والكرياتنين كيناز كمؤشرات لتقييم شدة الاصابة القلبية الناجمة عن حدوث تسمم حاد.
- لإجراء مقارنة بين زيادة التروبونين المصلي (cTnI) والكرياتنين كيناز (CK-MB) الناجمة عن التسمم الحاد من الأدوية القلبية في مقارنة مع الأدوية غير القلبية أو السموم التي لها تأثير علي عضلة القلب.

## المرضى وطرق البحث:

### نوع الدراسة:

سوف يتم إجراء دراسة مستقبلية على المرضى الذين يعانون من تسمم حاد من قبل الادوية والسموم التي تسبب تلف لعضلة القلب.

### المرضى:

في دراسة مستقبلية مشابهة لتقييم فعالية قياسات رسم القلب الالكتروني في تقييم شدة الحالة الناجمة عن التسمم الحاد بالادوية القلبية والسموم تم استخدام معادلة حسابية وباستخدام هذه المعادلة فنحن بحاجة الي ما لا يقل عن 59 مريض لكي تكون نتائج البحث ذات نتائج يعتمد عليها.

### شروط ادراج الحالات:

كل المرضى الذين تم دخولهم بمستشفيات سوهاج نتيجة التسمم الحاد الناتج عن ادوية قلبية او ادوية وسموم لها تأثير علي عضلة القلب وتم دخول الحالات للعناية المتوسطة او المركزة.

نوع المادة السببة بالتسمم سوف يتم التعرف عليها من خلال التحدث مع المريض وفي حالة فقدان المريض لوعيه سوف يتم اخذ البيانات من اقاربه واخذ موافقة كتابية من المريض او ولي امره قبل المشاركة بالبحث.

### شروط استبعاد الحالات:

المرضي الذين لهم تاريخ مرضي بالقلب وكذلك الذين تسمموا بادوية مختلفة منها ادوية ليس لها تاثير علي القلب يتم استبعادهم من المشاركة بالبحث.

### ادوات الدراسة :

ستضمن الدراسة جمع بيانات كل مريض كالسن والجنس واسلوب التسمم ونوع وكمية المادة المسببة للتسمم والوقت مابين حدوث التسمم ودخول المريض الي المستشفى.

كل المرضي الذين تم ادخالهم للعناية المركزة سوف يتم تسجيل علامات الفحص الاولي والتحليل الذي تم عملها ونتائج قياسات رسم القلب الالكتروني عند الدخول .

لقد وجد ان هناك علاقة بين انظمة قياسات الغيبوبة الناتجة عن التسمم بالعديد من الادوية وامكانية التنبؤ بمصير المريض وقد وجد ان قياس الغيبوبة جلاسكو (glasgow coma scale) له الافضلية في سهولة تطبيقه ولا يحتاج الي تحليل اضافية كقياس الاباتشي (APACHE II) لذلك سوف نعتمد علي قياس جلاسكو لكل مريض.

سوف يتم سحب عينة دم ووريدية 5 سم من كل مريض يتم دخوله للعناية القلب وسوف تترك العينة للتجلط ثم دورانها بجهاز الطرد المركزي ويتم سحب المصل لعمل تحليل التروبين والكرياتنين كيناز.

## التحليل الإحصائي:

سيتم ادخال البيانات والتحليل الإحصائي للنتائج باستخدام برنامج SPSS-16 وعرضها في جداول ورسوم بيانية وسيتم مناقشة النتائج التي تم الحصول عليها من التحليل الإحصائي.

## الشروط الأخلاقية:

سيتم اخذ موافقة موقعة من المرضى او الاقارب المسئولون عنهم ولهم الحق بقبول المشاركة او الرفض.

## الجدول الزمني للعمل:

- 1- المرحلة التحضيرية: (شهر واحد)  
اعداد ورقة الفحص الاكلينيكي والاستعداد لعمل التحاليل .
- 3- جمع البيانات: (18 شهر)  
تجميع وإدخال البيانات من نتائج الفحص ورسم القلب الالكتروني وتحاليل المصل.
- 4 - تحليل البيانات الإحصائية: (شهران).